

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

17.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 9月18日

出願番号
Application Number: 特願2002-272079
[ST. 10/C]: [JP2002-272079]

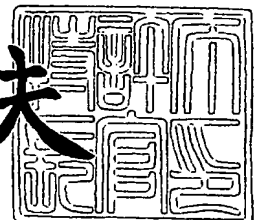
出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3074104

【書類名】 特許願

【整理番号】 AKJP-10

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D255/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 高岡 義和

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート1丁目5番2号 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 岡本 征己

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート1丁目5番2号 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 玄番 勇一

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

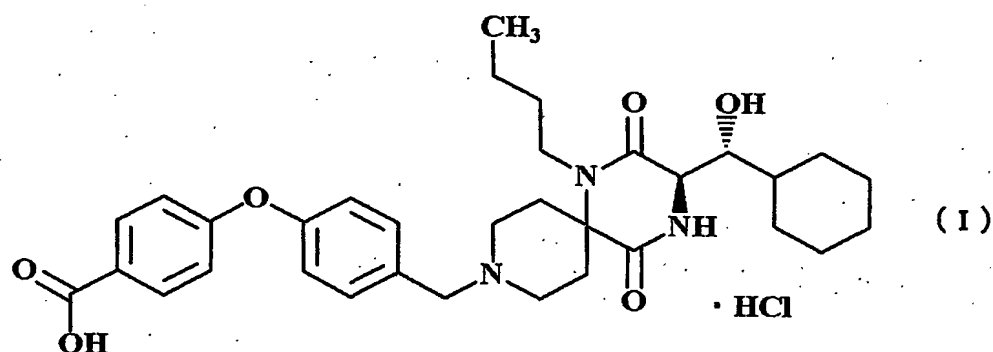
【書類名】 明細書

【発明の名称】 トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体の新規結晶形

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



で示される(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩の結晶。

【請求項2】 Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角(2 θ)、半値幅および相対強度が表1であることを特徴とする請求項1記載の式(I)で示される化合物の結晶。

【表 1】

表 1

回折角 (2 θ)	半値幅	相対強度
5.15	0.22	強い
8.06	0.22	中程度
10.26	0.26	中程度
11.01	0.23	中程度
13.72	0.39	強い
15.46	0.74	中程度
17.36	0.24	中程度
18.03	0.22	中程度
18.58	0.23	やや強い
19.00	0.21	やや強い
19.51	0.20	中程度
20.71	0.19	中程度
21.73	0.25	中程度
22.58	0.36	中程度
23.80	0.34	中程度
24.96	0.61	中程度
27.07	0.45	中程度

【請求項 3】 請求項 1 記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物

。

【請求項 4】 請求項 1 記載の化合物を有効成分として含有するケモカイン
／ケモカイン受容体の作用の制御剤。

【請求項5】 請求項1記載の化合物を有効成分として含有する組成物。

【発明の詳細な説明】

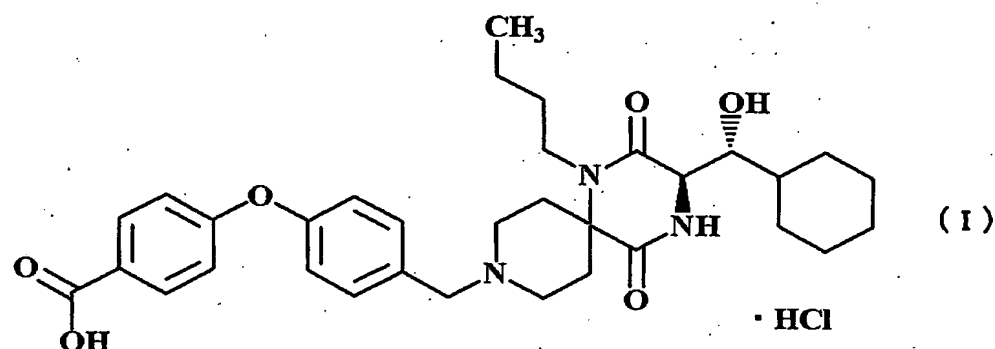
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用な新規な式 (I)

【0002】

【化2】



【0003】

で示される (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシー-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩の結晶、およびそれを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0004】

【発明の背景および従来の技術】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

【0005】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行われている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症・免疫反応が起こる。従って、細胞の分化

、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0006】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝・骨髄から胸腺へと、T細胞・胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化・分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管・血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動・分化し、免疫反応に関与する。

【0007】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動・ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない(J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

【0008】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫・炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル(P. acnes+LPS)において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した(J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した(J. Immunology, 163, 403 (1999))。

【0009】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球・マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

【0010】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症・免疫反応の制御に大きく関与している。

【0011】

ヒト免疫不全ウイルス (以下、HIVと略する。) 感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群 (エイズ (AIDS) と呼ばれている。) は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能をつかさどるT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱・下痢・リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

【0012】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、(1) 逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、(2) 免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

【0013】

HIVは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている (Cell, 52, 631 (1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立し

ないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるC D 4分子以外の因子の存在の可能性が示唆されるようになった。

【0014】

1996年になって、C D 4分子以外のH I V感染にかかわる因子としてF u s s i nという細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872 (1996))。このF u s s i n分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: S D F-1と略する。)の受容体 (すなわち、C X C R 4である) であることが証明された。更に、インビトロでS D F-1が、T細胞指向性 (X 4) H I Vの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、S D F-1がH I Vより先にC X C R 4に結合することによって、H I Vが細胞に感染するための足掛かりを奪い、H I Vの感染が阻害されたと考えられる。

【0015】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、R A N T E S、M I P-1 α 、M I P-1 β の受容体であるC C R 5も、マクロファージ指向性 (R 5) H I Vが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955 (1996))。

【0016】

従って、H I VとC X C R 4やC C R 5を奪い合うことのできるもの、あるいはH I Vウイルスに結合し、該ウイルスをC X C R 4やC C R 5に結合できない状態にさせるものは、H I V感染阻害剤となり得るはずである。また当初、H I V感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はC X C R 4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

【0017】

以上から、ケモカイン/ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはH I V感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒

絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群に関与していると考えられる。

【0018】

既に、トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体がケモカイン／ケモカイン受容体拮抗作用を有し、ケモカインが関与している疾患、例えば各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群等の治療および／または予防に有用であることが開示されている（特許文献1参照。）

【0019】

しかしながら、該明細書には、式（I）で示される化合物に関する記載は全くされておらず、式（I）で示される化合物は新規な化合物である。

【0020】

【特許文献1】

国際公開第01/40227号パンフレット

【0021】

【発明が解決しようとする課題】

式（I）で示される化合物は、特願2001-79610号の実施例9（54）に記載されている。しかしながら、本発明者らの研究によれば、この明細書に記載された方法に従って式（I）で示される化合物を製造したところ、結晶ではなく、非結晶であることがわかった。

【0022】

一般に、非結晶である物質は、医薬品の原薬として以下の点の問題点が予想される。すなわち、医薬品が実際に製造され、流通するときに一定の品質を保つことができない可能性が考えられる。

【0023】

医薬品は、いかに薬効に優れ、安全性が確認された物質であろうとも、一定の品質を保つことができないのであれば、むしろ有害な事態を招きかねず、そのような化合物は医薬品としての存在意義が無い。このように医薬品において品質の確保は極めて重要な課題の1つである。この品質を確保するためには、常に一定の品質の原薬を安定供給できることが必要条件である。非結晶ではなく、安定な結晶を原薬として供給することはそのための非常に効果的な方法である。

【0024】

つまり、特願2001-79610号の明細書に記載した方法に従って製造される式(I)で示される化合物は、非結晶であるため、常に一定の品質の化合物を安定に大量供給することが非常に困難であり、この方法によって得られる原薬は、医薬品として実用に供する上で重大な障害をもつものであると考えられる。そのため、式(I)で示される化合物について、常に一定の品質を有し、かつ医薬品原薬として大量供給することのできる、単一でかつ安定な結晶を提供することが望まれていた。

【0025】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者らは、式(I)で示される化合物の安定供給のために鋭意検討した結果、その結晶を得ることに成功した。

【0026】

本発明の(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩の結晶は、特願2001-79610号には記載されていない化合物である。すなわち、本発明化合物の結晶は、特願2001-79610号の実施例9(54)に記載した方法に従って製造した化合物とは、X線結晶回折スペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、赤外線吸収スペクトルのデータが明らかに異なっており、新規な化合物である。

【0027】

また、本発明者らは、式(I)で示される化合物の溶媒和物から、本発明化合

物の結晶を得ることにも成功した。

【0028】

【発明の開示】

本発明は

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン・塩酸塩の結晶、およびそれを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0029】

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン・塩酸塩の結晶は、以下の粉末X線回折スペクトルデータによって特徴づけられる。

【0030】

Cu - K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角 (2θ)、半値幅および相対強度が表1である (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン・塩酸塩の結晶 (以下A結晶と略記する)。

【0031】

【表 2】

表 1

回折角 (2θ)	半値幅	相対強度
5.15	0.22	強い
8.06	0.22	中程度
10.26	0.26	中程度
11.01	0.23	中程度
13.72	0.39	強い
15.46	0.74	中程度
17.36	0.24	中程度
18.03	0.22	中程度
18.58	0.23	やや強い
19.00	0.21	やや強い
19.51	0.20	中程度
20.71	0.19	中程度
21.73	0.25	中程度
22.58	0.36	中程度
23.80	0.34	中程度
24.96	0.61	中程度
27.07	0.45	中程度

【0032】

本発明の (3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

・塩酸塩の結晶は、本明細書中の物理化学的性質によって特定されるものであるが、各スペクトルのデータの性質上多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

【0033】

例えば、粉末X線回折スペクトルのデータの性質上、結晶の同一性の認定においては、回折角 (2θ) や半値幅や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうる。

【0034】

また、示差走査熱量測定データにおいても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変わりうる。

【0035】

さらに、赤外線吸収スペクトルにおいても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変わりうる。

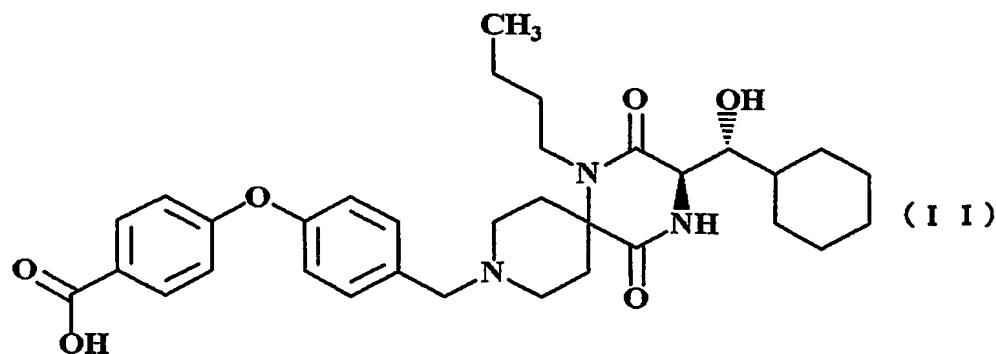
【0036】

【本発明化合物の製造方法】

本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造できる。本発明化合物である、(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩は、粗精製物である、式(I I)

【0037】

【化3】



【0038】

で示される (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン を、塩酸塩への変換反応に付し、さらに結晶化することにより製造することができる。

【0039】

この塩酸塩への変換反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸エチルおよびこれらの混合物等）中、水の存在下または非存在下、塩酸溶液（塩酸メタノール溶液、塩酸エタノール溶液、塩酸ジオキサン溶液、塩酸酢酸エチル溶液、塩酸水溶液等）存在下、0～90℃の温度で行われる。さらにこの反応混合物を-10～40℃で攪拌し、結晶を析出させることにより行われる。

【0040】

より具体的には、本発明化合物であるA結晶は、例えば、塩酸を含む有機溶媒（塩酸メタノール溶液等）を用いて40～80℃で塩酸塩への変換反応を行い、さらに-5～10℃で攪拌し、結晶を析出させることにより製造することができる。

【0041】

式(I)で示される化合物のメタノールおよび水からなる溶媒和物の固体（以下B固体と略記する）は、例えば、塩酸を含む有機溶媒と水との混合溶媒（塩酸メタノール水溶液等）を用いて40～80℃で塩酸塩への変換反応を行い、さらに-10～35℃で攪拌し、固体を析出させることにより製造することができる。

【0042】

式(I)で示される化合物のエタノールおよび／または水からなる溶媒和物の固体（以下C固体と略記する）は、例えば、塩酸を含む有機溶媒と水との混合溶媒（塩酸エタノール水溶液等）を用いて40～80℃で塩酸塩への変換反応を行い、さらに-5～10℃で攪拌し、固体を析出させることにより製造することができる。

【0043】

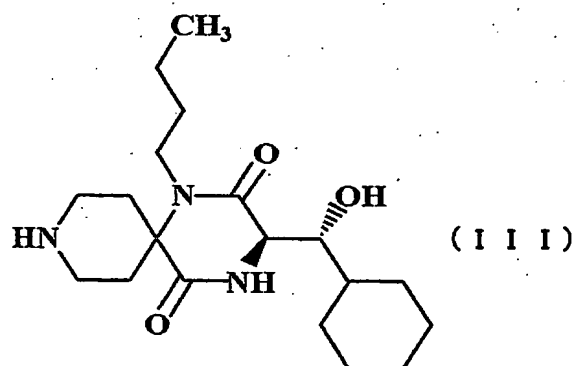
さらに、本発明化合物であるA結晶は、上記方法によって得られたB固体およびC固体、または特願2001-79610号の明細書に記載した方法に従って製造された非結晶を用いて結晶化することにより製造することができる。この結晶化は、例えば、有機溶媒（酢酸エチル、メタノール、1, 2-ジメトキシエタン等）、または有機溶媒と水との混合溶媒（酢酸エチル水溶液、メタノール水溶液、1, 2-ジメトキシエタン水溶液等）を用いて50～80℃で攪拌し、さらに10～35℃で攪拌し、結晶を析出させることにより行われる。

【0044】

また、本発明化合物の製造に用いる、粗精製物である式（I I）で示される化合物は、式（I I I）

【0045】

【化4】



【0046】

で示される (3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、またはその酸付加物塩と 4- (4-ホルミルフェニルオキシ) 安息香酸を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

【0047】

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、ある

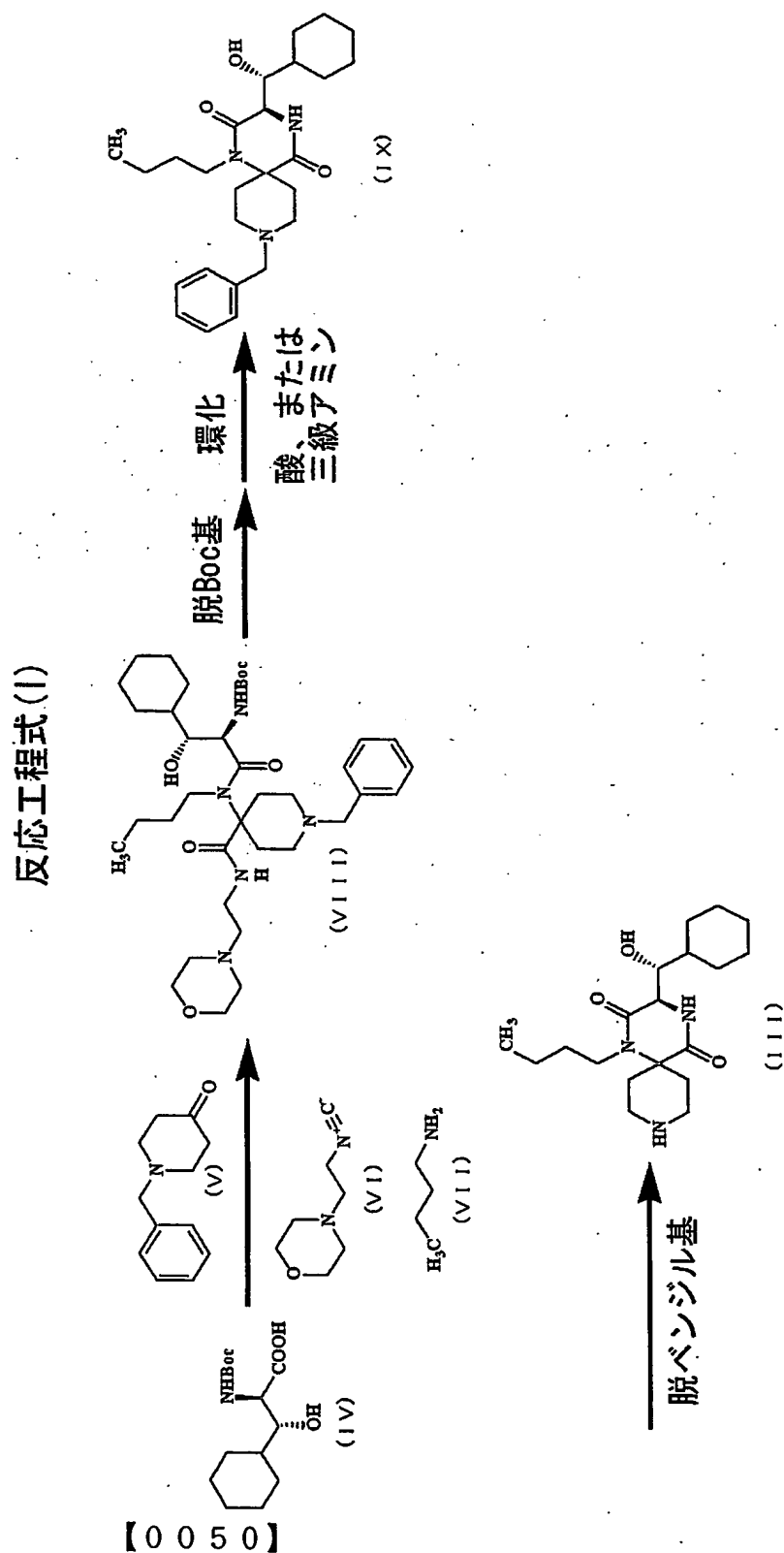
いは非存在下、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行われる。

【0048】

さらに、式（III）で示される化合物、またはその酸付加物塩は、以下の反応工程式（I）によって製造することができる。

【0049】

【化5】



記反応工程式において、出発物質として用いる式(IV)、式(V)、式(VI)および式(VII)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。また、本明細書中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表わし、酸付加物塩は、無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、あるいは有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)を表わす。

【0051】

具体的には、式(III)で示される化合物、またはその酸付加物塩は、式(IV)、式(V)、式(VI)および式(VII)で示される化合物を反応に付し、式(VIII)で示される化合物を得、式(VIII)で示される化合物を脱Boc基反応、環化反応、所望により酸付加物塩への変換反応に付し、式(IX)で示される化合物、またはその酸付加物塩を得、式(IX)で示される化合物、またはその酸付加物塩を脱ベンジル基反応に付すことにより製造することができる。

【0052】

より具体的には、式(VIII)で示される化合物は、式(IV)、式(V)、式(VI)および式(VII)で示される化合物を、例えば有機溶媒(メタノール、エタノール等)中、混合し、30~100℃に加熱することにより得ることができる。

【0053】

さらに、式(IX)で示される化合物、またはその酸付加物塩は、式(VIII)で示される化合物を、脱Boc基反応、環化反応、所望により酸付加物塩への変換反応に付すことにより製造することができる。

【0054】

この脱Boc基反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフ

ルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

【0055】

また、この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(酢酸エチル、ジクロロエタン、トルエン等)中、三級アミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)を用いるか、酸(酢酸、トリフルオロ酢酸等)を用いるか、または用いなくて60~120℃に加熱することにより行われる。この反応はモルホリノエチルアミノ基の切断と同時に環化される反応である。

【0056】

さらに、この酸付加物塩への変換反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸エチルおよびこれらの混合物等)中、水の存在下または非存在下、酸(無機酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等)、あるいは有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、イセチオン酸、グルクロン酸、グルコン酸等)等)存在下、0~90℃の温度で行われる。さらにこの反応混合物を-10~40℃で攪拌し、結晶を析出させることにより行われる。

【0057】

式(III)で示される化合物、またはその酸付加物塩は、式(IX)で示される化合物、またはその酸付加物塩を脱ベンジル基反応に付すことにより製造することができる。この脱ベンジル基反応は公知であり、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム/炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧

下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0058】

【薬理活性】

本発明化合物である式(I)で示される(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩、またはその溶媒和物の固体が、強いケモカイン/ケモカイン受容体拮抗作用を有することは、WO01/40227号に記載された方法により確認した。その結果を表2に示す。

【0059】

【表3】

表2

	IC50値(nM)
比較例1(非結晶)	46
実施例1(A結晶)	30
実施例2(B固体)	31
実施例3(C固体)	26

【0060】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0061】

【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、式(I)で示される本発明化合物は、ケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギ

ルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療に有用である。

【0062】

式(I)で示される本発明化合物、あるいは塩酸塩以外の非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0063】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0064】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0065】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0066】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0067】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロ

ース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0068】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0069】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0070】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質

を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0071】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0072】

式(I)で示される本発明化合物は、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

【0073】

式(I)で示される本発明化合物は、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

【0074】

式(I)で示される本発明化合物は、HIV感染を阻害しない薬物と組み合わせて、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果を増強するものを含む。

【0075】

式(I)で示される本発明化合物と組み合わせて用いられる他のHIV感染の

予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等）、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

【0076】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、（１）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PM PA（商品名：テノフォビル）等、（２）非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サステイバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

【0077】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティブラナビル等が挙げられる。

【0078】

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

【0079】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン（Eotaxin）、MDC等が挙げられる。

【0080】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

【0081】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

【0082】

CCR2拮抗剤としては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【0083】

CCR3拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

【0084】

CCR5拮抗剤としては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【0085】

CXCR4拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはWO 00/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

【0086】

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

【0087】

以上の併用薬剤は例であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0088】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mgカプセル、1回200mg、1日3回；

300mg錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタピン：0.375mg～0.75mg錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mgカプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg錠剤、1回300mg、1日2回；

ネビラピン：200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100mg錠剤、1回400mg、1日3回；

エファビレンツ：50～200mgカプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400mgカプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mgカプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg錠剤、1回750mg、1日3回；

サキナビル：200mgカプセル、1回1、200mg、1日3回；

アンブレナビル：50～150mg錠剤、1回1、200mg、1日2回。

【0089】

【参考例および実施例】 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述

するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

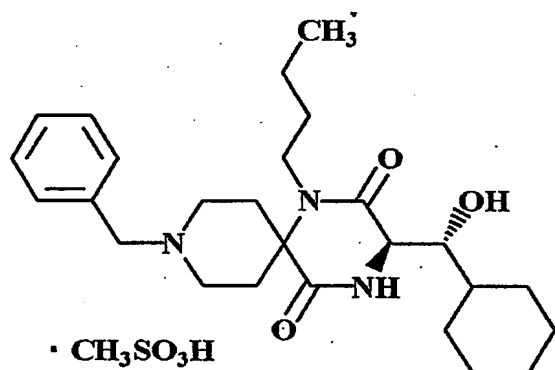
【0090】

参考例 1

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - ベンジル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・メタンスルホン酸塩

【0091】

【化6】



【0092】

窒素ガス雰囲気下、1 - ベンジル - 4 - ピペリドン (798 g) のメタノール (4 L) 溶液に、n - ブチルアミン (310 g)、(2R, 3R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシプロピオン酸 (1200 g)、2 - モルホリノイソシアナイド (600 g) を順次加えた。反応混合物を 50 ~ 55℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃塩酸 (2 L) を加えた。反応混合物を 50 ~ 55℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール (2 L)、水 (12 L) を加え、25% 水酸化ナトリウム水溶液 (3.03 L) を加えた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液に、氷酢酸 (1.14 L) を加え、2 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.5 L)、33% 食塩水 (5.4 L) で洗浄し、濃縮した。得られた残渣に、酢酸エチル (10.4 L) を加え、60 ~ 65℃ で 30 分間攪拌し、60 ~ 70℃ でメタンスルホン酸 (388 g) を加えた。反応混合物を同温度で 10 分間攪拌し、結晶を析出させ

た。反応混合物を40～45℃、0～5℃に冷却し、1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物(1802 g)を得た。

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (200 MHz, CD₃OD) : δ 7.51-7.22 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54-1.83 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.53-1.08 (m, 6H), 1.06-0.77 (m, 5H)。

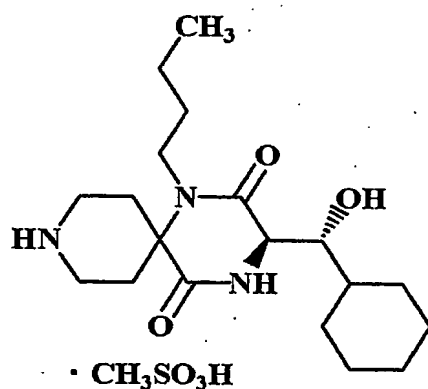
【0093】

参考例 2

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・メタンスルホン酸塩

【0094】

【化7】



【0095】

窒素ガス雰囲気下、参考例1で製造した化合物(1792 g)のジメチルホルムアミド溶液(3.3 L)に10%パラジウム/炭素(18 g)を加えた。反応混合物を水素ガスで置換した。反応混合物を水素ガス圧0.5 MPa下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濾過し、標題化合物のジメチルホルムアミド溶液を得た。

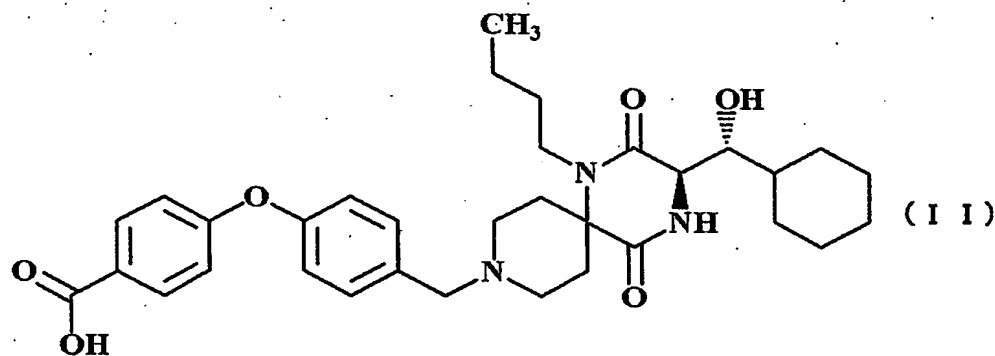
【0096】

参考例 3

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン

【0097】

【化8】



【0098】

窒素ガス雰囲気下、参考例2で製造した化合物のジメチルホルムアミド溶液 (8.4 L) に、トリエチルアミン (340 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1486 g)、4 - (4 - ホルミルフェニルオキシ) 安息香酸 (969 g) を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を65～70℃まで加熱し、70℃に加熱した水 (3.3 L) を加え、混合物を65～70℃で10分間攪拌し、結晶を析出させた。さらに反応混合物に70℃に加熱した水 (3.3 L) を加え、65～70℃で10分間攪拌した。反応混合物を15～30℃まで冷却し、30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、60%メタノール水溶液で洗浄することにより、以下の物性値を有する、式 (I I) で示される標題化合物 (2354 g) を得た。

TLC: R_f 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 20: 4: 1);
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (br-s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.40-3.09 (m, 3H), 2.83-2.62 (m, 4H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.80-1.44 (m, 7H), 1.40-1.22 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 2H)。

【0099】

実施例1

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩の結晶(A結晶)

0.032M塩酸(50.8L)のメタノール(126L)溶液に、20~50℃で、参考例3で製造した化合物(湿重量30.3kg)を加えた。反応混合物を50~55℃で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、70%メタノール水溶液で洗浄した。濾液を50~55℃で攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却し、10分間攪拌した。さらに反応混合物を0~5℃まで冷却し、結晶を析出させた。このようにして得られた懸濁液にメタノール(41L)を加え、0~5℃で1時間攪拌し、5℃に冷却した水(58L)を加え、同温度で30分間攪拌した。このようにして析出した結晶を濾過し、60%メタノール水溶液で洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物のA結晶(18.5kg)を得た。

【0100】

このようにして得られた本発明化合物のA結晶の粉末X線回折スペクトルデータを図1に、示差走査熱量測定データを図2に、赤外線吸収スペクトルデータを図3に、単結晶X線回折スペクトル構造解析データを図4、5にそれぞれ示した。

粉末X線回折スペクトルデータ

[測定条件]

装置: BRUKER DISCOVER with GADDS(C2)

ターゲット: Cu

フィルター: なし

電圧: 40kV

電流: 40mA

露光時間: 180sec

[結果]

その結果を表 1 に示した。

【0101】

【表 4】

表 1

回折角 (2θ)	半値幅	相対強度
5.15	0.22	強い
8.06	0.22	中程度
10.26	0.26	中程度
11.01	0.23	中程度
13.72	0.39	強い
15.46	0.74	中程度
17.36	0.24	中程度
18.03	0.22	中程度
18.58	0.23	やや強い
19.00	0.21	やや強い
19.51	0.20	中程度
20.71	0.19	中程度
21.73	0.25	中程度
22.58	0.36	中程度
23.80	0.34	中程度
24.96	0.61	中程度
27.07	0.45	中程度

【0102】

(2) 示差走査熱量測定データ

[測定条件]

装置: SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量: 2.8mg

試料セル: SUS密封容器

窒素ガス流量: 20mL/min

昇温速度: 10°C/min

[結果]

その結果、244°C付近に吸熱ピークを有することがわかった。

(3) 赤外線吸収スペクトルデータ

[測定条件]

装置: 日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能: 4cm⁻¹

スキャン回数: 16

[結果]

I R (ATR法): 2924, 2504, 1682, 1632, 1597, 1503, 1426, 1377, 1235, 1163, 1098, 961, 928, 876, 855, 770, 727, 681cm⁻¹。

(4) 単結晶X線回折スペクトル構造解析データ

[測定条件]

装置: リガク RAXIS-RAPID イメージングプレート

ターゲット: CuK α (λ = 1.54178 Å)

フィルター: graphite monochromated

電圧: 60kV

電流: 90mA

スキャンスピード: 1° /min

[結果]

結晶学的データは以下のものであった。

格子定数: a = 11.8105(4) Å

b = 7.8730(2) Å

$c = 18.2351(7) \text{ \AA}$

空間群： $P2_1(\#4)$

R 因子：0.042

実施例 2

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩のメタノールおよび水からなる溶媒和物の固体 (B 固体)

0.35M塩酸(170mL)のメタノール(256mL)溶液に、参考例3で製造した化合物(28.4g)を加えた。反応混合物を50～55℃で溶解した。反応混合物を20～30℃まで冷却し、30分間攪拌した。さらに、0～5℃まで冷却し、1時間攪拌した。析出した固体を濾過し、乾燥し、以下の物性値を有するB固体(27.1g)を得た。

【0103】

このB固体が、メタノールおよび水が溶媒和したものであることはNMRによって確認した。

【0104】

このようにして得られたB固体の示差走査熱量測定データを図6に、赤外線吸収スペクトルデータを図7にそれぞれ示した。

(1) 示差走査熱量測定データ

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：3.4mg

試料セル：SUS密封容器

窒素ガス流量：20mL/min

昇温速度：10℃/min

[結果]

その結果、164, 252℃付近に吸熱ピークを有することがわかった。

(2) 赤外線吸収スペクトルデータ

[測定条件]

装置：日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能：4cm⁻¹

スキャン回数：16

[結果]

I R (ATR法) : 3256, 2932, 1661, 1597, 1503, 1418, 1240, 1167, 1113, 928, 878, 862, 849, 775, 681cm⁻¹。

【0105】

実施例3

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩のエタノールおよび／または水からなる溶媒和物の固体(C固体)

6M塩酸(1.05mL)のエタノール溶液(17.3mL)に、参考例3で製造した化合物(3.46g)を加え、加熱して溶解した。反応混合物に50～53℃に加熱した水(33.3mL)を加え、21時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、30分間攪拌した。さらに、0～5℃まで冷却し、析出した固体を濾過し、乾燥し、以下の物性値を有するC固体(2.74g)を得た。

【0106】

このC固体が、エタノールおよび／または水が溶媒和したものであることはNMRによって確認した。

【0107】

このようにして得られたC固体の示差走査熱量測定データを図8に、赤外線吸収スペクトルデータを図9にそれぞれ示した。

(1) 示差走査熱量測定データ

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：2.05mg

試料セル：SUS密封容器

窒素ガス流量: 20mL/min

昇温速度: 10°C/min

[結果]

その結果、158, 229°C付近に吸熱ピークを有することがわかった。

(2) 赤外線吸収スペクトルデータ

[測定条件]

装置: 日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能: 4cm⁻¹

スキャン回数: 16

[結果]

I R (ATR法): 2934, 1667, 1601, 1503, 1385, 1250, 1169, 1096, 1024, 930, 851, 775cm⁻¹。

【0108】

実施例 4

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩の結晶 (A結晶)

酢酸エチル (440 mL) に、実施例 2 で製造した固体 (B固体) (29.4 g) を加えた。混合物を 60 ~ 65°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、30 分間攪拌した。析出した結晶を濾過し、乾燥し、実施例 1 と同様の物性値を有する本発明化合物の A 結晶 (28.5 g) を得た。

【0109】

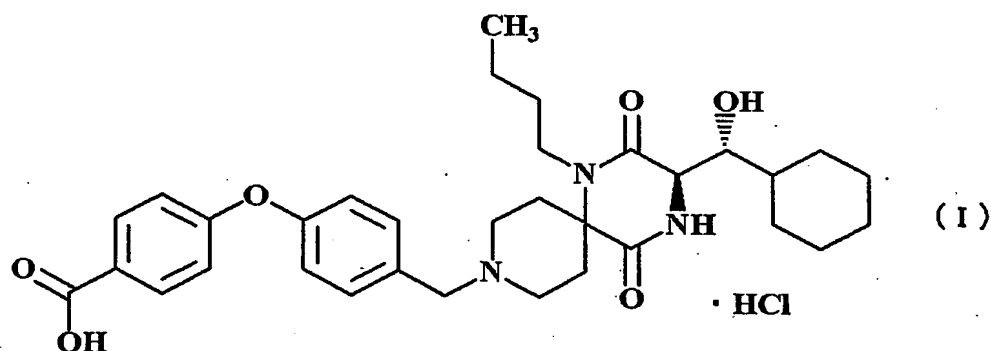
比較例 1

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩の非結晶

式 (I)

【0 1 1 0】

【化9】



(2) 示差走査熱量測定データ

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：4.0mg

試料セル：SUS密封容器

窒素ガス流量：20mL/min

昇温速度：10℃/min

[結果]

その結果、69, 248℃付近に吸熱ピークを有することがわかった。

(3) 赤外線吸収スペクトルデータ

[測定条件]

装置：日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能：4cm⁻¹

スキャン回数：16

[結果]

I R (ATR法) : 2926, 1659, 1597, 1501, 1418, 1238, 1159, 1098, 928, 876, 849, 774cm⁻¹。

【0113】

【図面の簡単な説明】

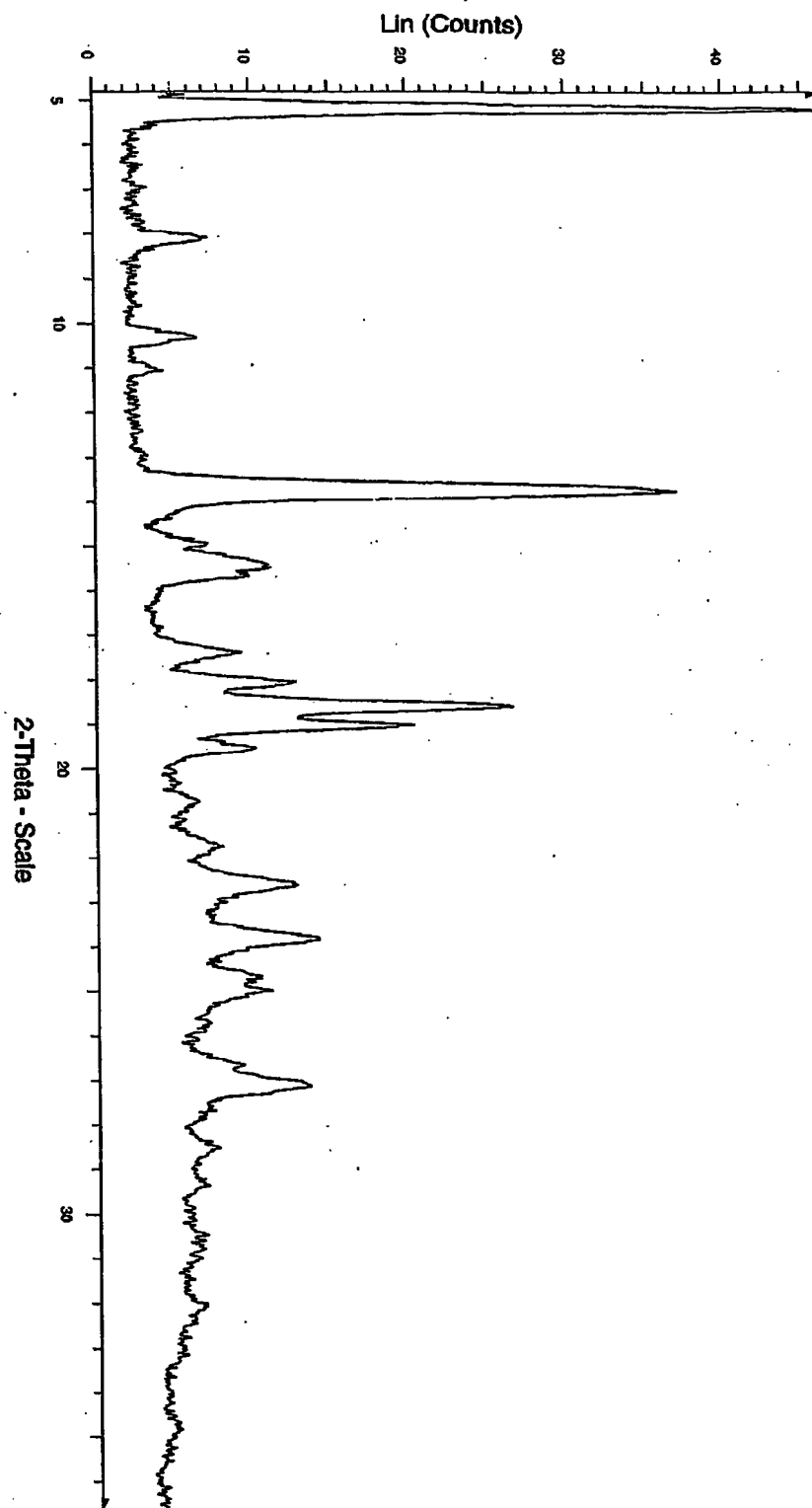
- 【図1】 A結晶の粉末X線回折スペクトルデータ。
- 【図2】 A結晶の示差走査熱量測定(DSC)データ。
- 【図3】 A結晶の赤外線吸収(IR)スペクトルデータ。
- 【図4】 A結晶の単結晶X線回折スペクトル構造解析データ(1)。
- 【図5】 A結晶の単結晶X線回折スペクトル構造解析データ(2)。
- 【図6】 B固体の示差走査熱量測定(DSC)データ。
- 【図7】 B固体の赤外線吸収(IR)スペクトルデータ。
- 【図8】 C固体の示差走査熱量測定(DSC)データ。
- 【図9】 C固体の赤外線吸収(IR)スペクトルデータ。
- 【図10】 非結晶の粉末X線回折スペクトルデータ。

【図 11】 非結晶の示差走査熱量測定 (DSC) データ。

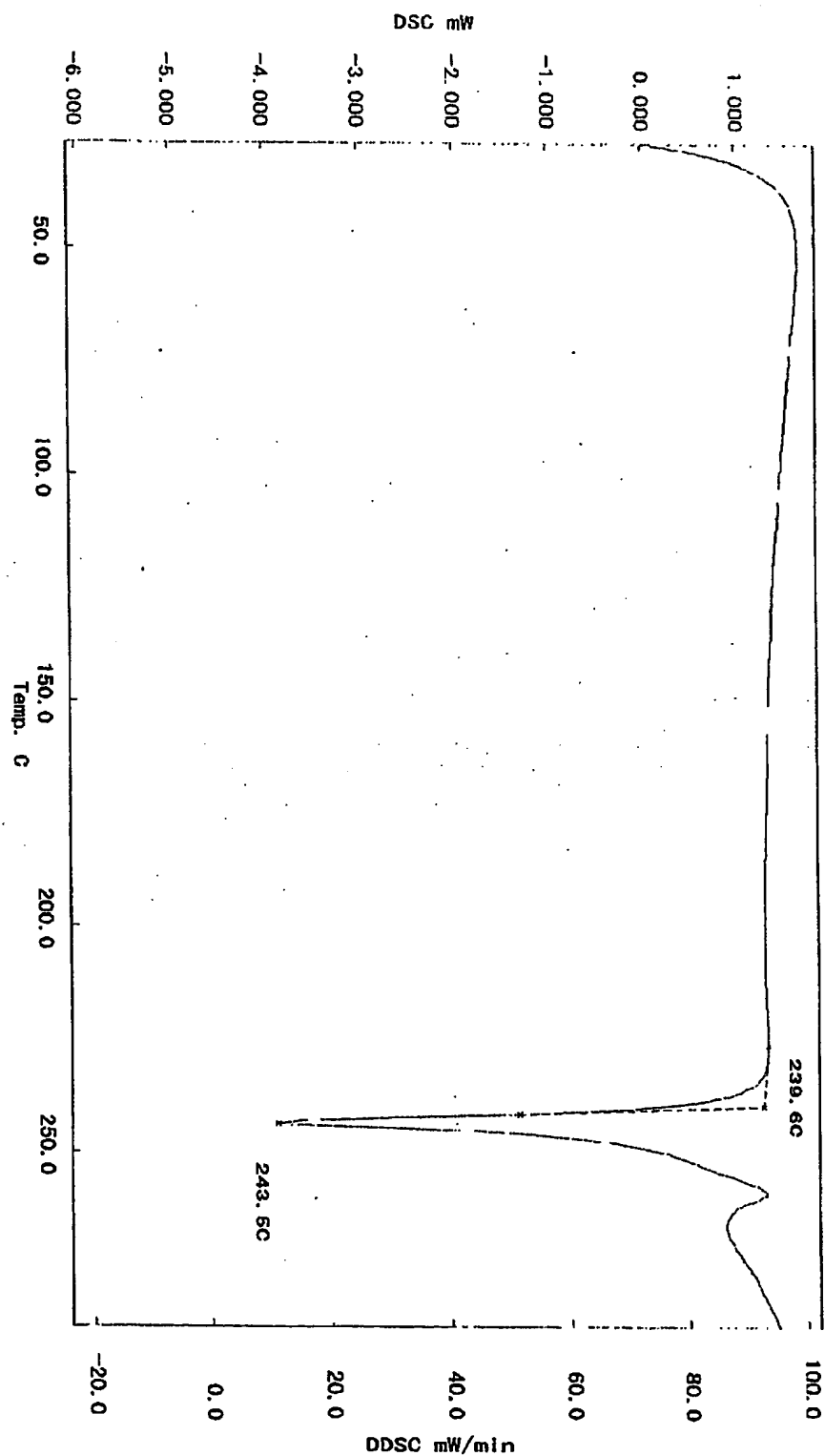
【図 12】 非結晶の赤外線吸収 (IR) スペクトルデータ。

【書類名】 図面

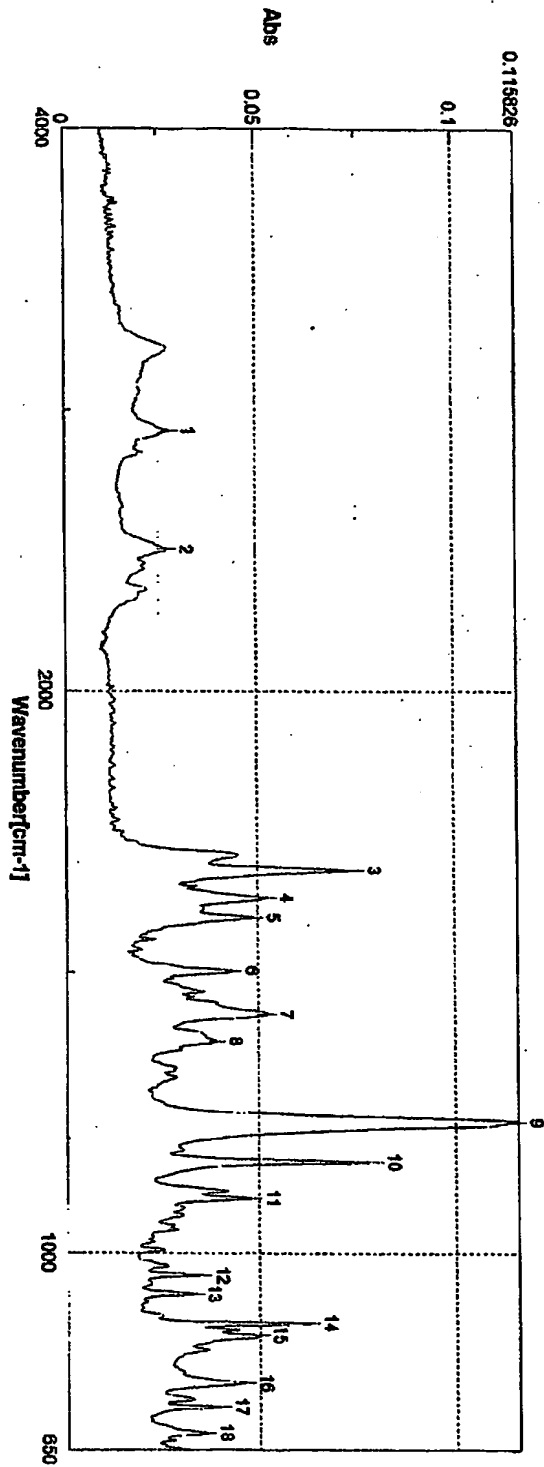
【図 1】



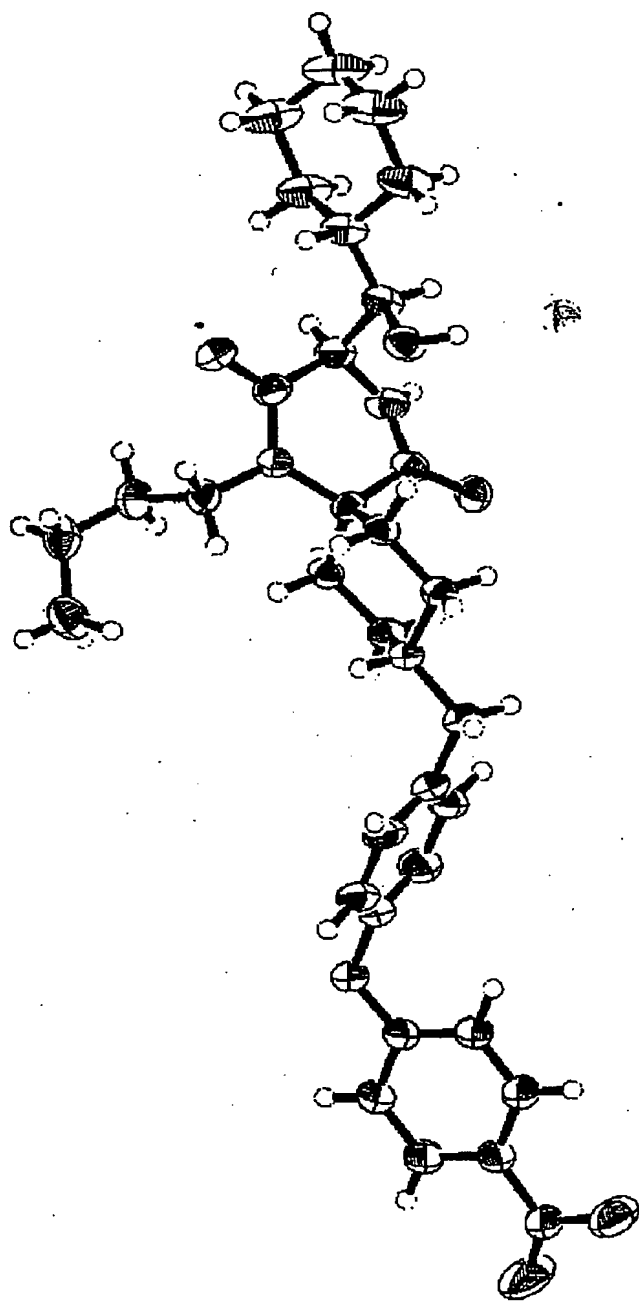
【図 2】



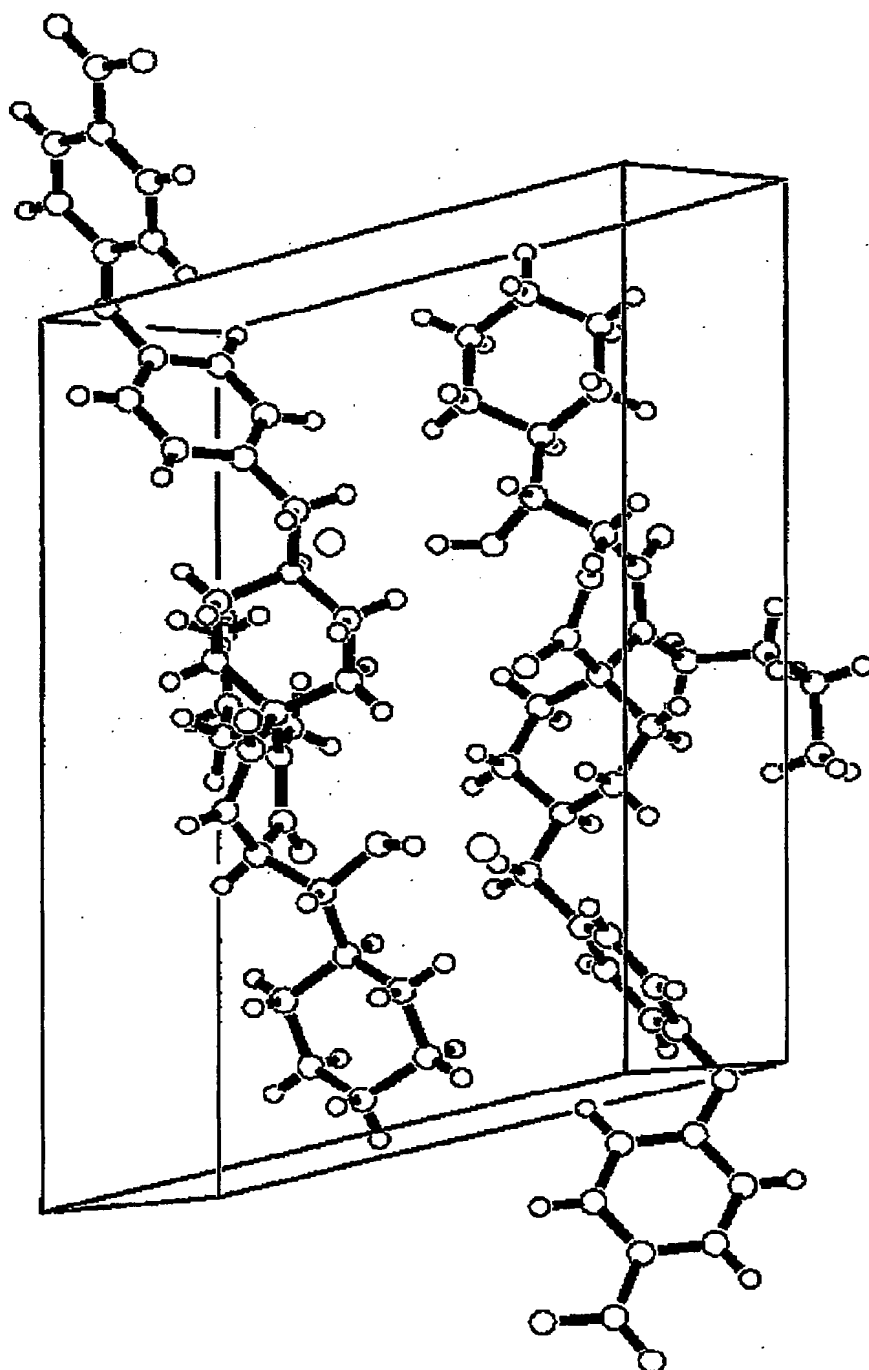
【図 3】



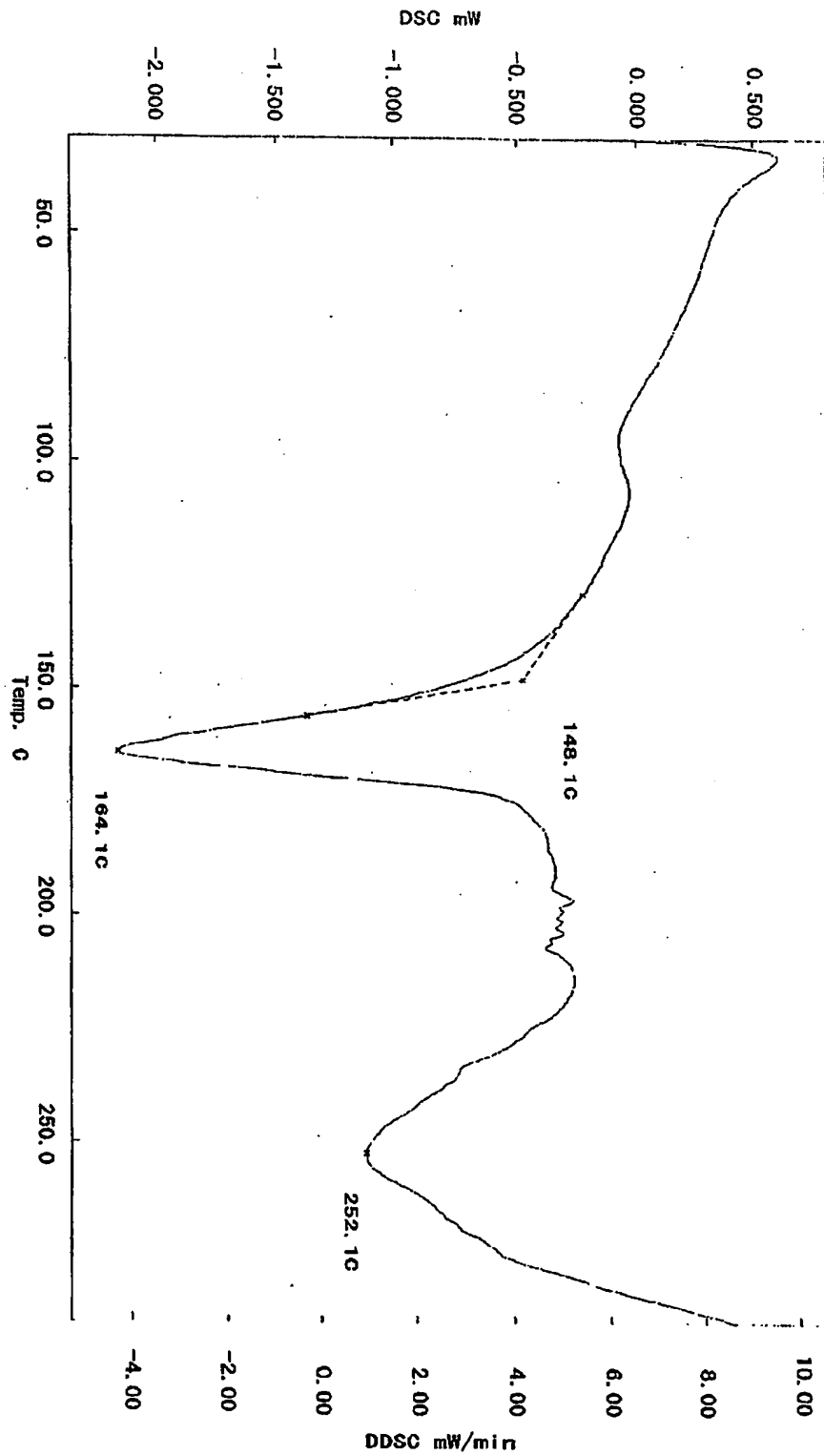
【図 4】



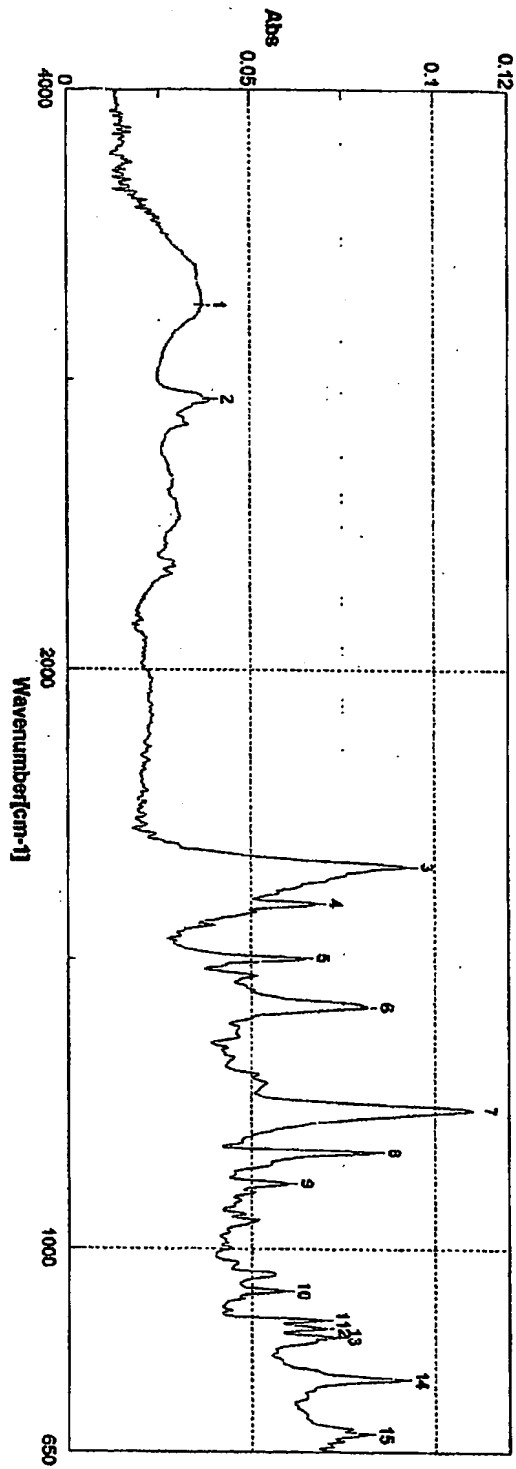
【図 5】



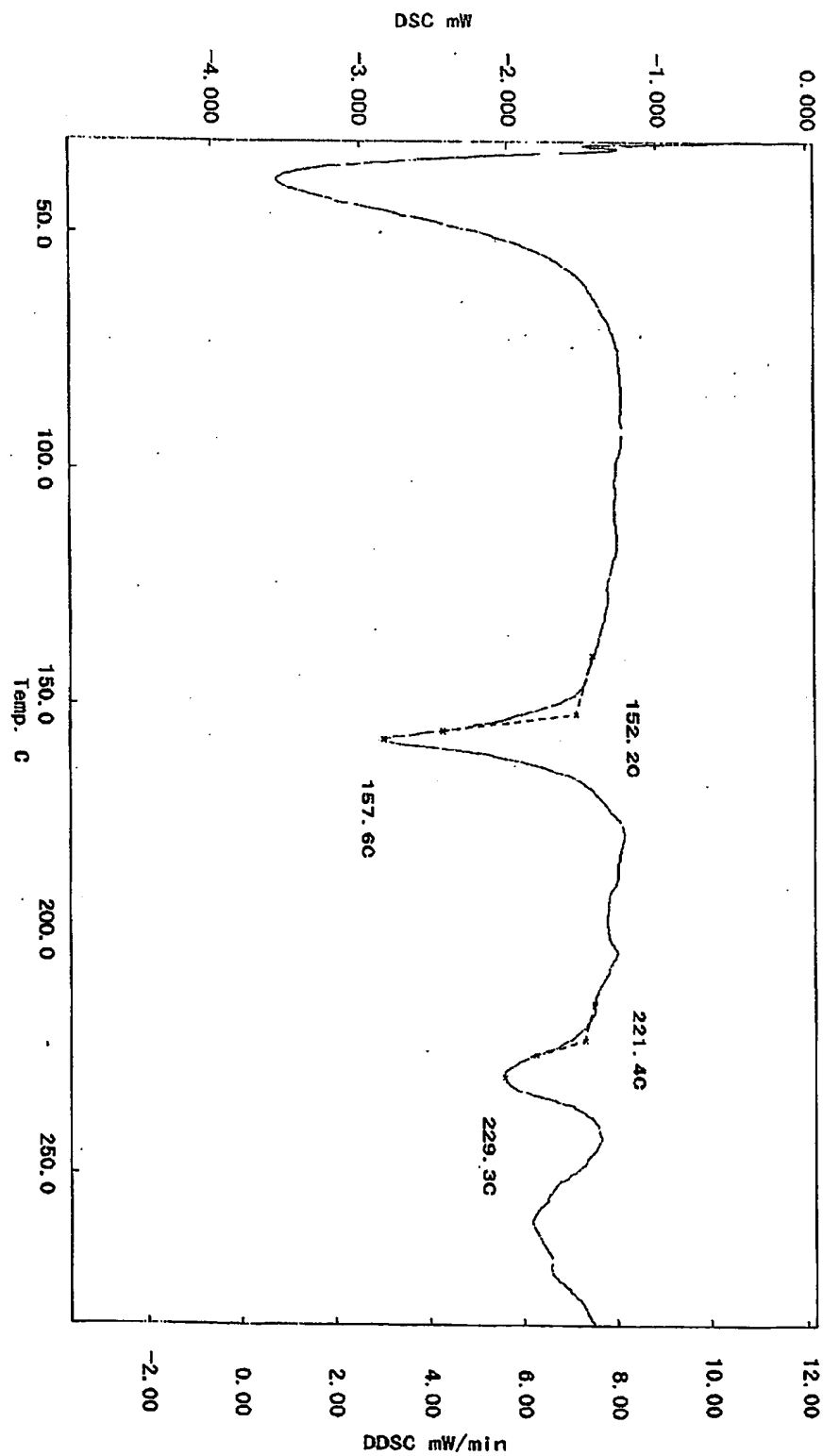
【図 6】



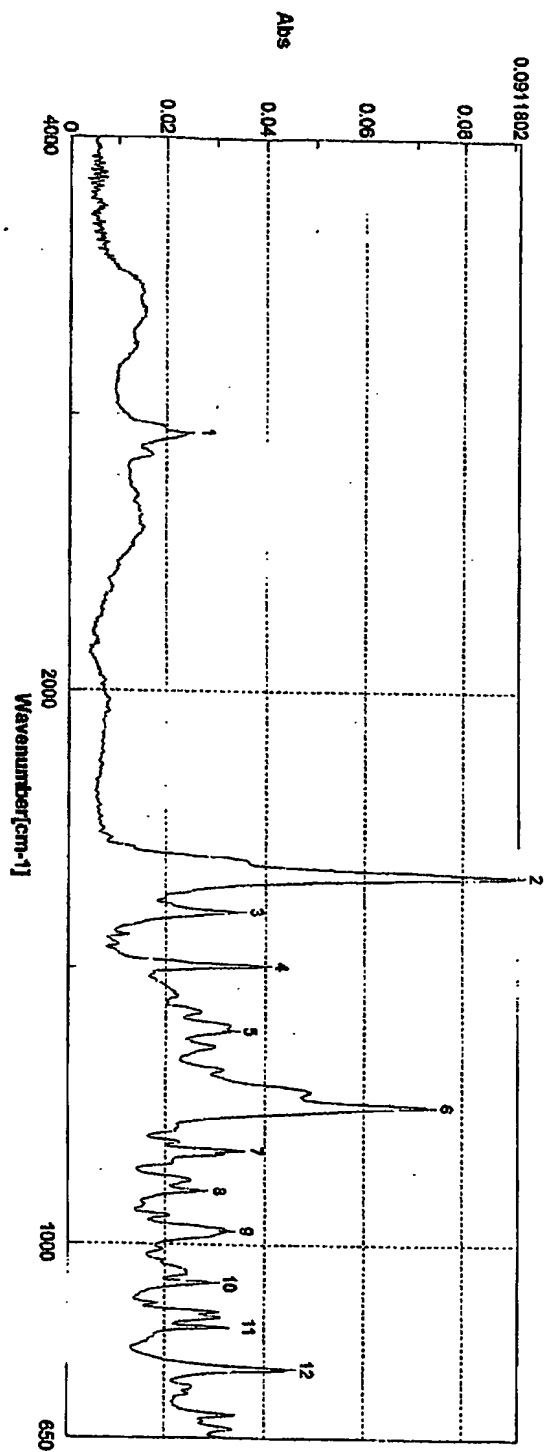
【図7】



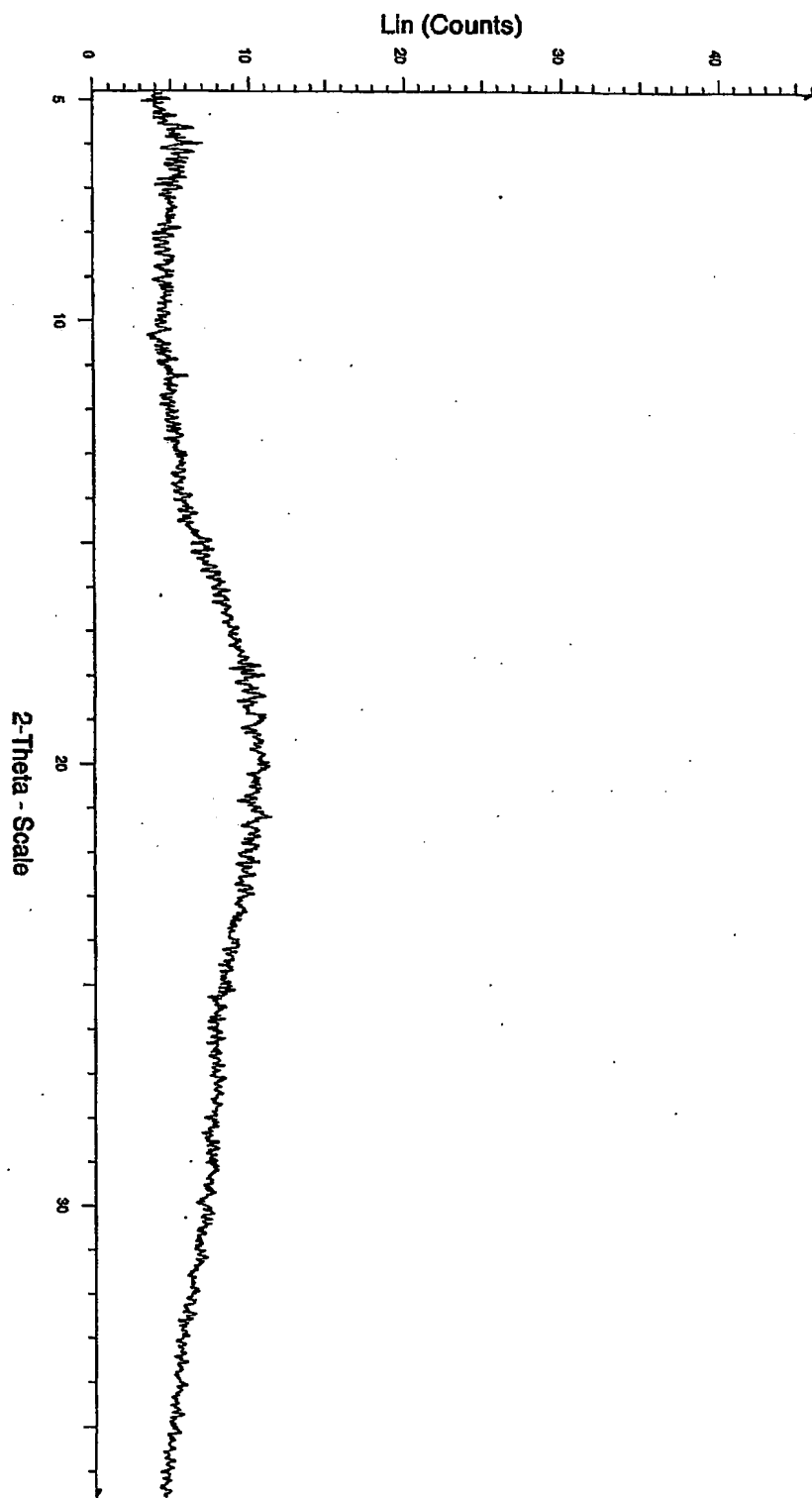
【図 8】



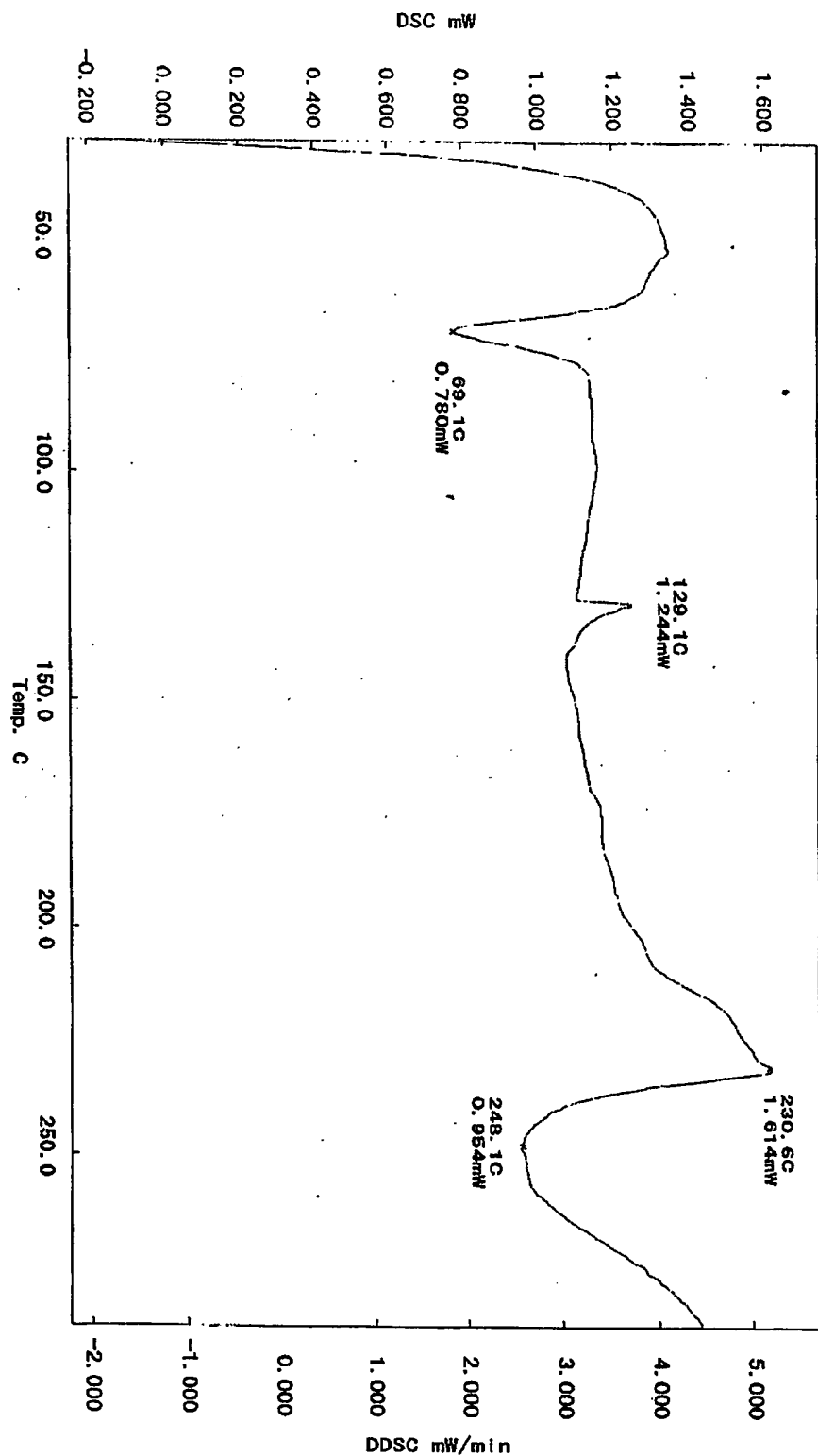
【図 9】



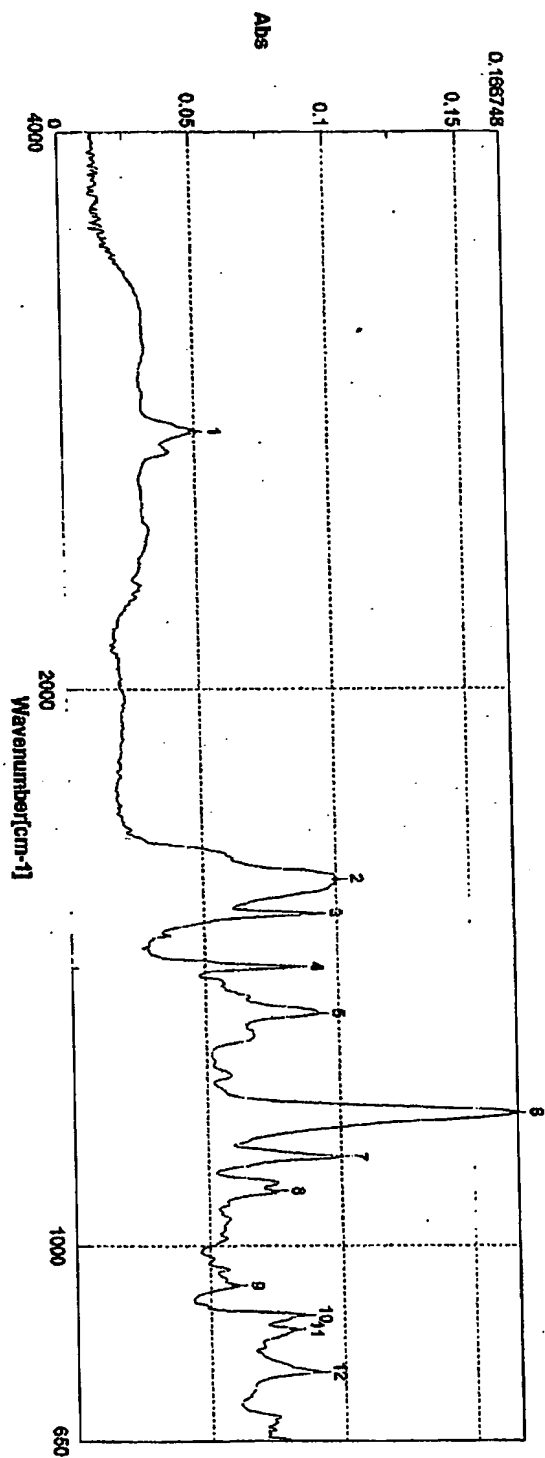
【図 10】



【図 11】



【図12】

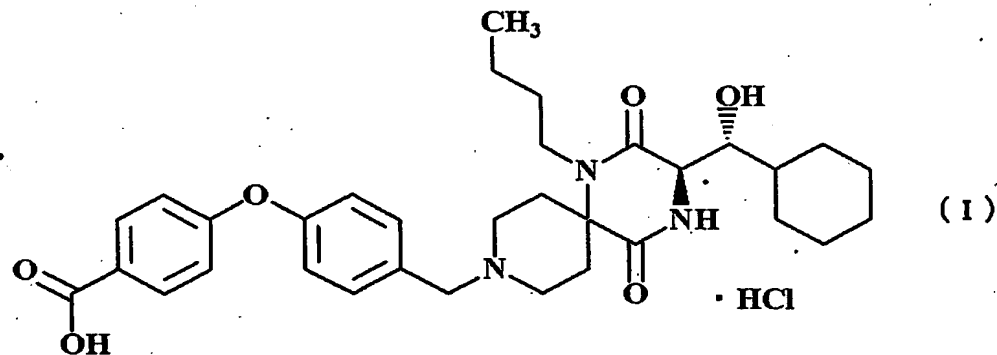


【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 式 (I) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体の新規結晶形。

【化1】



【効果】 式 (I) で示される (3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシフェニルオキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩の結晶は、強力なケモカイン／ケモカイン受容体の拮抗作用を示し、医薬品として各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、後天性免疫不全症候群等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-272079
受付番号	50201398128
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月19日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月18日

次頁無

特願2002-272079

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社